

UNIVERSIDAD DE CANTABRIA.

FACULTAD DE ENFERMERÍA CASA DE SALUD VALDECILLA



DETECCIÓN DE LA TUBERCULOSIS REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

DETECTION OF TUBERCULOSIS BIBLIOGRAPHIC REVIEW

Grado en Enfermería

Trabajo Fin de Grado

Curso 2020/2021

Autora: Iraide Amorrosta Castillo

Email: lac173@alumnos.unican.es

Director: Manuel Herrero Montes

Anexo II: AVISO RESPONSABILIDAD UC

Este documento es el resultado del Trabajo Fin de Grado de un alumno, siendo su autor responsable de su contenido. Se trata por tanto de un trabajo académico que puede contener errores detectados por el tribunal y que pueden no haber sido corregidos por el autor en la presente edición. Debido a dicha orientación académica no debe hacerse un uso profesional de su contenido. Este tipo de trabajos, junto con su defensa, pueden haber obtenido una nota que oscila entre 5 y 10 puntos, por lo que la calidad y el número de errores que puedan contener difieren en gran medida entre unos trabajos y otros, La Universidad de Cantabria, el Centro, los miembros del Tribunal de Trabajos Fin de Grado, así como el profesor tutor/director no son responsables del contenido último de este Trabajo.”

ÍNDICE

ÍNDICE DE ABREVIATURAS	3
RESUMEN	4
ABSTRACT	4
1.INTRODUCCIÓN.....	5
2. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA	7
3.DIAGNÓSTICO DE LA TBC.....	9
3.1 ANAMNESIS Y EXPLORACIÓN FÍSICA	9
3.2 PRUEBAS DIAGNÓSTICAS DE LA INFECCIÓN TUBERCULOSA	10
3.2.1 <i>Test de la tuberculina</i>	10
3.2.2 <i>Técnica in vitro de interferón gamma</i>	12
3.2.3 <i>Prueba del aliento</i>	13
3.3 PRUEBAS DIAGNÓSTICAS DE LA ENFERMEDAD TUBERCULOSA.....	13
3.3.1 <i>Radiografía de tórax</i>	13
3.3.2 <i>Diagnóstico microbiológico de la TBC</i>	14
3.3.2.1 <i>Baciloscopia</i>	14
3.3.2.2 <i>Cultivo</i>	14
3.3.3 <i>Métodos moleculares de diagnóstico de la TBC</i>	15
3.3.3.1 <i>Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)</i>	15
3.3.3.2 <i>Loop mediated isothermal amplification (LAMP)</i>	16
3.3.3.3 <i>Secuenciación del genoma completo</i>	17
3.3.3.4 <i>Método de aglutinación liposomal</i>	17
4. RASTREO DE CASOS.....	18
4.1 PLAN PARA LA PREVENCIÓN Y CONTROL DE LA TUBERCULOSIS EN ESPAÑA.....	18
<i>Pautas de actuación</i>	19
5. FORMACIÓN DE LOS PROFESIONALES	21
6. CONCLUSIONES	22
7.BIBLIOGRAFÍA.....	23

Índice de abreviaturas

Abreviatura	Significado
BAAR	Bacilos ácido-alcohol resistentes
CNE	Centro Nacional de Epidemiología
COV	Compuestos orgánicos volátiles
DPP	Derivado proteico purificado
EMB	Etambutol
FISL	Fármacos inyectables de segunda línea
FLQ	Fluoroquinolonas
IGRA	Interferón-Gamma Release Assay
INH	Isoniacida
LAMP	<i>Loop mediated isothermal amplification</i>
MGIT	<i>Mycobacteria Growth Indicator</i>
OMS	Organización Mundial de la Salud
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
PZA	Piracinamida
RENAVE	Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE),
RIF	Rifampicina
SEPAR	Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica
TBC	Tuberculosis
VIH	Virus de la Inmunodeficiencia Humana

Resumen

La tuberculosis es una enfermedad infecciosa causada por bacilos de *Mycobacterium tuberculosis*. Esta afecta en la mayoría de los casos a nivel pulmonar, aunque puede haber una afectación a nivel sistémico o afectación concreta de diferentes órganos.

Es una de las 10 principales causas de muerte en el mundo, sobre todo en países en vía de desarrollo por el déficit y mala gestión de los recursos tanto para la detección como para el tratamiento.

El objetivo principal de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica centrada en el diagnóstico de la tuberculosis. Esta, es una de las claves para la disminución de la incidencia. Se ha evidenciado que los diagnósticos de tuberculosis moleculares reducen el tiempo de respuesta, pero el inconveniente de estos es que son costosos y en países de bajos recursos no es tan sencilla su implementación. Se está investigando sobre nuevos métodos.

Además, se ha demostrado que el rastreo de casos y una buena formación de los profesionales sanitarios influye también en la detección y en el descenso de la incidencia.

Palabras clave: Tuberculosis. Detección. Diagnóstico. Enfermería.

Abstract

Tuberculosis is an infectious disease caused by the bacillus of *Mycobacterium tuberculosis*. In most cases it affects the lungs, but there can be a systemic complaint or concrete complaint of different organs.

Is one of the 10 leading causes of death in the world, specially in developing countries, due to the déficit and poor management of the resources for the detection and treatmeant.

The main objective of this work is to carry out a literature review focused on the diagnosis of tuberculosis. This is one of the keys to reduce the incidence. It has been shown that molecular tuberculosis diagnosis reduce the response time, but the disadvantage of these is that they are expensive and in low resource countries it is not so easy to implement them. The research on new methods are ongoing.

In addition, it has been proved that case tracing and good training of health professionals influences on the detection and also on the incidence decreasing.

Key words: Tuberculosis. Detection. Diagnosis. Nursing.

1.Introducción

Las primeras evidencias de tuberculosis (TBC) aparecen aproximadamente durante el año 2.400 a.C. en momias egipcias (1), concretamente en momias pertenecientes a la predinastía egipcia, y también se encuentran hallazgos en restos humanos de Italia y Suecia en el período Neolítico (2).

Es Hipócrates quien da nombre a esta infección por primera vez, la llama “tisis”(1), hace referencia a consunción, es decir, destrucción, y se refiere a ella como “enfermedad pulmonar”. En Europa los primeros casos aparecieron en el siglo XVII, donde la muerte por la TBC, también conocida como la “Plaga Blanca”, era inevitable (2).

Teófilo Jacinto Laënnec en el siglo XIX, mediante sus autopsias realizadas en cadáveres que morían por la enfermedad, descubrió la misma en distintas localizaciones anatómicas (1). Aunque, en 1799 el cirujano londinense Percivall Pott ya había descubierto que la TBC causaba afectación ósea en la columna vertebral, con un primer foco en el pulmón y su posterior diseminación por vía hematógena a columna. Por ello, es conocida también como la enfermedad de Pott, mal de Pott o tuberculosis vertebral (3). Decenios después, el conocido Johann Lukas Schönlein, profesor de medicina y naturalista alemán, pone nombre a la infección, refiriéndose a ella como la conocemos actualmente, tuberculosis (1).

La TBC es causada por el *Mycobacterium tuberculosis*, que es un bacilo aerobio pequeño y su principal reservorio es el ser humano. El bacilo, fue descubierto el 24 de marzo de 1882 por Robert Koch, científico alemán, por esta razón, todos los años se celebra el Día Mundial de la Tuberculosis en esa fecha (2).

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la TBC es una de las diez causas principales de muerte en el mundo. En 2018 se detectaron 10 millones de casos de las cuales 1,5 millones fallecieron. Más del 95% de estos casos se presentan en países en vías de desarrollo. Actualmente, los datos apuntan que hay una reducción de la incidencia de casos de un 2% al año en el mundo, aunque se quiere llegar a aumentar la cifra entre un 4 a 5% (4) , y la OMS tiene como meta en 2035 reducir a cero los casos de esta. La última publicación de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) muestra el número de casos que hay en España. En el 2018 Galicia es la comunidad autónoma con el número de casos más alto, mostrando 19,6 casos por 100.000 habitantes, y seguida de esta, se encuentra Cantabria con 13,08 casos por 100.000 habitantes (5).

La etiología de la TBC se caracteriza por la inhalación de partículas que se transmiten por el aire, es decir, su transmisión se produce a través de aerosoles. La infección afecta en mayor parte a los pulmones, aunque como se ha mencionado anteriormente, puede llegar a dañar más partes del organismo. Su propagación aumenta cuanto mayor es la exposición a pacientes con bacilos tuberculosos en lugares cerrados que estén poco ventilados y muy atestados, por lo tanto, las personas más vulnerables son aquellas que viven en instituciones y en viviendas donde habitan más de una unidad familiar. Asimismo, el personal sanitario expuesto a contactos reiterados con pacientes que padezcan la infección activa son considerados también personas de riesgo (6).

La mayoría de las personas expuestas a *Mycobacterium tuberculosis* no desarrollan una infección. En el porcentaje restante de casos, la respuesta inmune suele ser lo suficientemente potente para evitar el desarrollo de la enfermedad, quedando la infección latente, aunque en un mínimo porcentaje los expuestos desarrollan una infección clínicamente sintomática, es decir, una enfermedad tuberculosa primaria.

En la mayoría de los casos esta infección latente no se reactiva, sin embargo, entre un 5% y un 10% de los casos ocurre una reactivación de la infección latente desarrollando la enfermedad

tuberculosa secundaria. Ciertos factores se han relacionado con la progresión de esta infección latente a una enfermedad tuberculosa secundaria como son la edad y factores de riesgo (inmunosupresión, otros tratamientos, diabetes, enfermedad renal crónica, pérdida de peso, ostomizados, cáncer de cabeza y cuello) (6,7).

Una vez que el paciente está diagnosticado, se procede al tratamiento antituberculoso de primera elección, que consta de dos fases, una fase intensiva inicial con 2 meses de duración y una fase de continuación con una duración de 4 a 7 meses. En la primera fase, los fármacos de primera elección son cuatro antibióticos: la isoniacida (INH), la rifampicina (RIF), la piracinamida (PZA) y el etambutol (EMB). En el caso de realizar la prueba de susceptibilidad a fármacos y se observe que no hay resistencias no se administra EMB (8).

Al finalizar los 2 meses de tratamiento se realiza un análisis del esputo obteniendo una muestra de frotis y un cultivo, para valoración de esputo negativo. La fase de continuación, la cual, tiene una duración de 4 meses, es la encargada de eliminación de microorganismos más persistentes para evitar recaídas. Se administra INH y RIF. Se tiene en cuenta a la hora de administración de medicación y pauta de tratamiento pacientes que se encuentren en situaciones especiales (en personas con Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), embarazo y lactancia, edad avanzada, niño, enfermedad renal, enfermedad hepática), quienes recibirán tratamiento más específico, adecuado a su estado (8).

Los bacilos de *Mycobacterium tuberculosis* experimentan continuamente mutaciones espontáneas que crean resistencia a los fármacos antituberculosos individuales, sin embargo, la evidencia científica muestra que no es tanto, la mutación, sino la mala adherencia, la elección y/o mala absorción del tratamiento farmacológico lo que hace que se desarrollen las resistencias (8).

Objetivos

El **objetivo principal** de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica centrada en el diagnóstico de la TBC.

Los **objetivos específicos**:

- * Describir métodos para el diagnóstico.
- * Describir el rastreo de casos y su influencia en la disminución de la incidencia de casos.
- * Describir la importancia de la formación de los profesionales.

El trabajo está compuesto por una introducción al tema, seguido de la estrategia de búsqueda bibliográfica. Posteriormente se describen los métodos diagnósticos de la TBC y los procedimientos de estos. Después, se recoge el rastreo de contactos y su influencia en la disminución de la incidencia de la TBC; y como la formación de los profesionales es esencial para la detección. Finalmente, se realizan las conclusiones.

2. Estrategia de búsqueda bibliográfica

Durante los meses de diciembre y enero de 2020-2021 se realizó una revisión de la literatura científica:

⇒ 3 bases de datos bibliográficas:

PUBMED

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>

SCIELO

<https://scielo.org/es/>

GOOGLE ACADÉMICO

<https://scholar.google.es/schhp?hl=es>

⇒ Páginas web de sociedades científicas

La Organización Mundial de Salud (OMS)

<https://www.who.int/es>

Medline Plus

<https://medlineplus.gov/spanish/>

Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR)

<https://www.separ.es/>

Ministerio de Sanidad

<https://www.mscbs.gob.es/>

Manual MSD

<https://www.msdmanuals.com/es-es/professional>

⇒ Revistas y Libros

Archivos de Bronconeumología

<https://www.archbronconeumol.org/>

Raviglione MC. Tuberculosis. En: Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J, editores. Harrison Principios de Medicina Interna, 20e [Internet]. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2018 [citado 14 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://accessmedicina-mhmedical-com.unican.idm.oclc.org/content.aspx?bookid=2461§ionid=209899489>

⇒ Se realiza una revisión manual de documentos recopilados en fuentes anteriores.

Al realizar la búsqueda en Pubmed se fijaron los filtros que se describen a continuación: documentos en inglés y castellano de los últimos 5 años y textos completos de acceso libre y gratuito o que estuvieran disponibles en la biblioteca de la Universidad de Cantabria. Las palabras utilizadas para realizar la búsqueda fueron tuberculosis, detección y enfermería. En Google académico se fijaron los filtros descritos a continuación: páginas en español e inglés y en los últimos 5 años. Las palabras utilizadas para la búsqueda fueron: evolución histórica de la tuberculosis, detección y enfermería.

En Scielo, se realizó una búsqueda con los siguientes filtros: documentos en inglés y castellano de los últimos 5 años y textos completos de acceso libre y gratuito. Las palabras utilizadas para realizar la búsqueda fueron tuberculosis y contactos. Finalmente, se incluyeron en la revisión documentos extraídos de las referencias bibliográficas de artículos seleccionados de las bases de datos y de las páginas web.

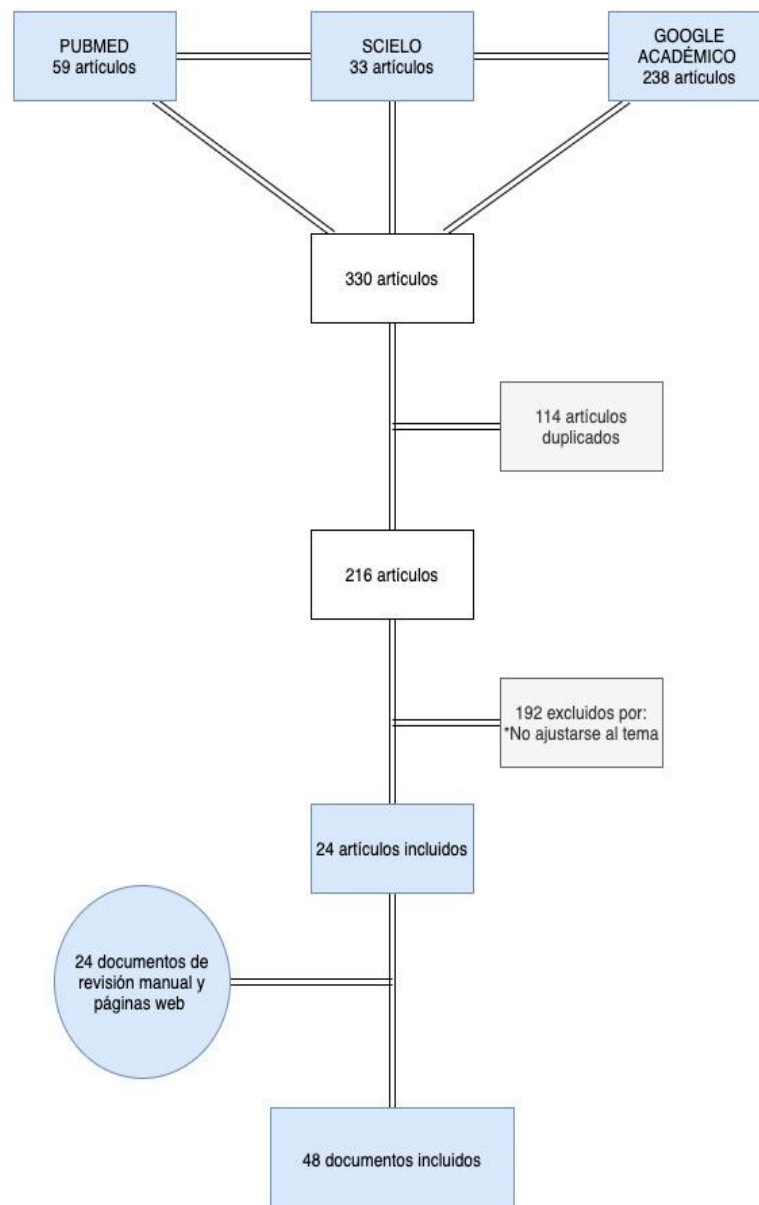


GRÁFICO 1
Flujograma de búsqueda bibliográfica.
Ilustración de creación propia.

3.Diagnóstico de la TBC

Para la detección y el posterior tratamiento de la TBC es importante la realización de un diagnóstico rápido, para ello, en un primer momento lo que se realiza en consulta es una anamnesis y una exploración física. En ella, se identifican los signos y síntomas. Posteriormente, se procede según los datos recogidos a realizar diferentes pruebas diagnósticas. La rapidez con la que los profesionales actúen influirá en evitar su propagación.

3.1 Anamnesis y exploración física

En la anamnesis se recogen los datos generales y más datos como cuadro clínico e información adicional que puede mostrar el paciente, esto ayuda a que se realice el diagnóstico final.

Dependiendo de la evolución de la TBC, se observarán más unos signos y síntomas u otros. Y generalmente se dividen en dos grupos, síntomas sistémicos y los específicos de órganos (sistema nervioso, genitourinario, miliar...).

En primer lugar, se recogen los datos generales, es decir, la sintomatología más frecuente de la TBC. En el caso de una infección activa, donde la persona experimenta los primeros síntomas, se manifiesta con síntomas sistémicos que son cansancio, malestar general, anorexia y pérdida de peso. En la medida que la enfermedad avanza, junto a estos síntomas suele ir acompañado un cuadro de tos no productiva o productiva con esputo amarillo o verde (9,10,11). Según Águila N et al. (11) entre el 2007 y el 2017 en Cuba en un estudio observacional descriptivo realizado los síntomas más frecuentes fueron la tos, la pérdida de peso, la expectoración y la astenia con un 79,1%, 70,8% y 62,5% respectivamente. En el Manual MSD también se mencionan estos síntomas como los más frecuentes (6).

Solo el 20% de los pacientes presentan síntomas sistémicos (12), pero hay que tenerlos en cuenta para hacer una valoración completa y con ella poder realizar un correcto diagnóstico.

Una vez se identifican los datos generales, se procede a analizar al paciente por sistemas:

- ⇒ **Piel y mucosas.** Se valora el relleno capilar, si está hidratado, y como es su sudoración. Ocasionalmente, no siendo sintomatología específica de la TBC, la OMS menciona que los pacientes suelen presentar sudoración nocturna (10).
- ⇒ **Sistema respiratorio.** En el sistema respiratorio se observa si hay presencia de disnea y tos, y se deberá preguntar la duración de esta, teniendo en cuenta que una duración de tos de 2 a 3 semanas es característico de la TBC. También, se preguntará al paciente si existe presencia de hemoptisis que suele relacionarse con daño granulomatoso de los vasos en el pulmón (6). Dependiendo de los autores este síntoma se manifiesta con un porcentaje entre el 24% y 33,3%, aunque, en un artículo publicado en el 2002 se observa que el porcentaje de hemoptisis es de un 7-15% (9,11,13). La disnea es otro de los síntomas que suele manifestarse mientras más avanza la enfermedad, esta puede ser causada por haber una lesión en el parénquima pulmonar, por desarrollo de un neumotórax espontáneo o por TBC pleural con derrame (6).
- ⇒ **Sistema cardiovascular.** En este sistema, se valoran presencia de soplos, frecuencia y tensión arterial. Cuando se realiza la exploración física se descartan enfermedades cardiovasculares porque son pacientes con mayor riesgo de desarrollar la enfermedad (6, 14).
- ⇒ **Sistema digestivo.** Se estima si hay presencia de dolor, si tiene un abdomen blando y como es su tránsito intestinal. La pérdida de peso en estos pacientes suele ser multifactorial (13).

- ⇒ **Sistema neurológico.** Cuando se realiza la valoración neurológica se basa en identificar si el paciente presenta fiebre o febrícula y valorar su focalidad, es decir, cual podría ser el origen de la fiebre para diagnosticarlo de TBC. Ya que, en el caso de una TBC miliar, los bacilos se diseminan por todo el organismo y lesionan cualquier órgano, aunque en mayor medida el órgano afectado es el pulmón porque la cantidad de oxígeno es mayor (13). Además, un porcentaje elevado de los pacientes con fiebre de origen desconocido finalmente son diagnosticados de TBC (9).
- ⇒ **Sistema locomotor.** En él, se valora la movilidad y la sensibilidad. Se preguntará siempre al paciente si padece artritis o sufre de dolor lumbar. Es importante tener en cuenta que el infliximab, fármaco utilizado en el tratamiento de la artritis, puede provocar la reactivación de una TBC latente (15).
- ⇒ **Sistema genitourinario.** Se valora la eliminación y se pregunta por síntomas como hematuria, disuria o polaquiuria, porque como he mencionado anteriormente puede haber lesiones en diferentes órganos (13).

Una vez terminado el examen por sistemas se procede a preguntar al individuo sobre la historia clínica donde se va a recoger la edad, el sexo, su ocupación laboral y la residencia habitual (zona rural o urbana). El dato de la residencia resulta útil dado que esta bacteria es más frecuente en el medio rural por presencia de animales que son hospedadores de la bacteria (16). Asimismo, se tendrá en cuenta si esta persona está infectada de VIH, puesto que, suelen padecer un cuadro clínico atípico, presentando síntomas en función del órgano que se encuentre afectado (enfermedad extrapulmonar o generalizada) (6) y también por su elevada prevalencia en este perfil de pacientes. Según los datos que ofrece la OMS 1,4 millones de personas murieron de tuberculosis en 2019, de ellas 208.000 personas con VIH (4).

Una vez recogidos todos los datos anteriores se procede a la exploración física. En ella, se hace la valoración de los signos vitales (toma de constantes: temperatura, presión arterial, saturación de oxígeno, frecuencia respiratoria y frecuencia cardíaca) y recogida de medidas antropométricas (talla, peso, IMC).

3.2 Pruebas diagnósticas de la infección tuberculosa

3.2.1 Test de la tuberculina

La prueba de la tuberculina, también conocida como Mantoux o inoculación intradérmica de DPP (derivado proteico purificado), es una técnica de inoculación intradérmica de 5 unidades de DPP-S (el primer vial que fue creado y se considera de referencia para todas las tuberculinas) que es considerada el estándar internacional tal como se menciona en el Manual MSD (6). Esta, se administra en Estados Unidos.

En España se utiliza la DPP-RT23, la diferencia que hay respecto a la estándar es que se utiliza un absorbente (Tween-80) de tuberculina para que parte de ella no se adhiera a las paredes del vial, por ello, se administran 0,1ml correspondientes a 2 unidades de tuberculina (17).

El vial debe mantenerse en nevera a una temperatura entre 2°C y 8°C, sin congelar y se debe proteger de la luz, en el caso de presentar turbidez se desecha (18).

En cuanto a la inoculación, antes de realizar la punción no hay homogeneidad en las recomendaciones de si la zona debiese ser desinfectada o no, en el caso de utilizar antiséptico antes de la técnica, se deja secar y después se procede a la inoculación. Se administra con la piel estirada y el brazo ligeramente flexionado en la zona media del antebrazo, preferiblemente en el brazo no dominante. Se realiza con una aguja fina del número 26 o 27G con el bisel hacia

arriba y unido a este la jeringa de 1ml para poder administrar correctamente la dosis. El habón debe tener un tamaño de 6 a 10 mm, que es lo que mide el habón si se realiza la administración de 0,1ml por vía intradérmica, si este no se forma es indicativo de que ha sido administrada por vía subcutánea y se tiene que volver a inocular (19,20). Se informa al paciente de que no debe tapar la zona y debe evitar rascarse, para que el resultado no se vea alterado.

Con esta prueba se quiere conseguir una respuesta de hipersensibilidad retardada en la piel, que se debe medir a las 48-72 horas tras su realización porque es lo que tarda el sistema inmune en responder. La induración se debe medir en milímetros, con una regla milimetrada. La medición se efectúa realizando una línea desde la piel sana de derecha a izquierda de la induración encaminada hacia los bordes de esta, donde se detiene el bolígrafo. Una vez realizada la línea se mide únicamente el diámetro transversal al eje longitudinal del antebrazo de la induración (12).

Interpretación de resultados:

A la hora de interpretar los resultados de la prueba si al medir los límites de la induración y si únicamente hay eritema sin induración el resultado de la prueba se registra como 0 milímetros y se considera negativa (20). Para considerar la prueba como positiva se clasifica a los individuos en diferentes grupos:

- ⇒ **No vacunados.** Las personas con una induración de 5mm o superior.
- ⇒ **Vacunados + factores de riesgo.** Individuos que estén vacunados o que tengan una radiografía de tórax que muestre una TBC activa o individuos con ciertos factores de riesgo (drogodependientes, inmigrantes recientes de áreas donde la prevalencia es alta, etc.) o personas con contacto conocido de TBC, en cualquiera de estas situaciones que el individuo muestre una induración mayor a 5mm la prueba se considerará positiva (20).
- ⇒ **Vacunados sin factores de riesgo.** Las personas vacunadas sin factores predisponentes mencionados anteriormente, que se les aprecie una induración de 15mm o superior, será indicativo de estar padeciendo la infección tuberculosa natural (20).
- ⇒ **Inmunodeprimidos.** En individuos con inmunosupresión importante (VIH, trasplantados, personas con tratamientos biológicos y en tratamiento con corticoides) se consideran positivas cualquier medida de induración.

Asimismo, se debe recordar que tras la infección por TBC han de pasar de 2 a 12 semanas para que los linfocitos T sensibilizados hayan pasado al torrente sanguíneo y puedan detectar la tuberculina depositada en la dermis.

Efecto *booster*

El efecto de inmunización de la vacuna no es permanente durante toda la vida, ya que a medida que el tiempo pasa se ve debilitada. Por este motivo, en personas de avanzada edad que en su niñez pasaron la TBC, inmunodeprimidos y en vacunados no infectados mayores de 55 años con la *Mycobacterium tuberculosis*, se les realiza una prueba de refuerzo, también conocida como efecto *booster*. Esto significa que se debe repetir la prueba de la tuberculina tras la realización de una primera prueba con resultado negativo al de 7-10 días con el fin de reactivar la respuesta del sistema inmune que se encuentra debilitada por el tiempo. El resultado de esta es la que se toma como válida (12).

Para concluir con la interpretación de la prueba hay que tener en cuenta que las proteínas presentes en el DPP no son solo específicas de *Mycobacterium tuberculosis*, esto hace que la especificidad de la prueba disminuya, ya que individuos que estén sensibilizados por exposición previa a otras micobacterias o vacunados contra la TBC también responden inmunológicamente

(20). Asimismo, existe un potencial de 30% de falsos negativos en pacientes inmunodeprimidos, por lo tanto, una prueba cutánea negativa no excluye de diagnóstico de TBC (21).

3.2.2 Técnica in vitro de interferón gamma

Esta técnica, también conocida como Interferón-Gamma Release Assay (IGRA), se realiza en el laboratorio. En primer lugar, en la primera visita se extrae al paciente una muestra de sangre venosa en tubo malva, el cual, contiene un aditivo (EDTA) (22) que actúa como un anticoagulante al unirse al calcio en la sangre y hace que las células sanguíneas se mantengan para que posteriormente puedan ser analizadas en el laboratorio.

En el laboratorio, se recoge una muestra de sangre y mediante la técnica in vitro se realiza la detección del interferón-gamma en la sangre, esta es una citocina (o citoquina) esencial para realizar el control de la TBC. Las citocinas son proteínas que se liberan como respuesta a la estimulación de las células T sensibilizadas con antígenos específicos de *Mycobacterium tuberculosis*.

Actualmente, se utilizan los antígenos de la región genética RD1: *early secretory antigen target 6* (ESAT-6) y *culture filtrate protein 10* (CFP-10), y otro antígeno de la región genética RD11: RV2654, que se encuentran en el complejo de *Mycobacterium tuberculosis*, pero no hay presencia de las mismas en la vacuna y en el resto de micobacterias existentes. Por lo tanto, la ventaja de esta prueba es que puede identificar en pacientes vacunados si padecen en ese momento la infección. Además, incorporan controles para detectar anergia, es decir, es capaz de detectar los linfocitos que no están activos, lo que hace que se puedan excluir los falsos negativos (12,20).

En estos momentos se realizan dos técnicas: QuantiFERON-TB Gold In-Tube y T-SPOT-TB:

- ❖ QuantiFERON-TB Gold In-Tube. Esta técnica, cuando la muestra llega al laboratorio, se extrae 1ml de sangre y se procede a incubarla en cuatro medios de cultivo donde se encuentran los antígenos ESAT-6 y CFP-10, y se mantiene un periodo de incubación de 16 a 24h con una temperatura de 37°C. Esta, se basa en la técnica ELISA, que tiene como fin realizar un ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas para la detección de citocinas.
- ❖ T-SPOT-TB. Esta técnica, la base principal es la misma que la anterior, pero utiliza la técnica ELISPOT. La diferencia que tiene con la anterior es que además de identificar las citocinas, las cuantifica y en vez de utilizar directamente la sangre se realiza la separación previa de células mononucleares para su posterior estimulación y detección de citocinas (23,24).

Ambas pruebas se consideran específicas para personas vacunadas, aunque la T-SPOT-TB es algo más sensible. En el estudio de Lee JY et al. (25), donde se estudia la diferencia entre pruebas de IGRA y Mantoux, se refleja que la prueba de sensibilidad T-SPOT-TB fue de un 96,6% mayor que la observada para la prueba de la tuberculina con un 66,7% y la de QuantiFERON-TB Gold In-Tube fue de 70,1%. Aunque QuantiFERON-TB Gold In-Tube mostró una especificidad superior de un 91,6% frente a la de la prueba de la tuberculina con un 78,6% (25). Además de estos datos, se mencionan varias ventajas del IGRA frente a la prueba de la tuberculina como es evitar el resultado subjetivo; la repetición de la prueba si fuese necesario, no se realiza la visita de la lectura y se evita que falten a la misma; se realiza en el laboratorio, por tanto, se preserva la intimidad del sujeto; permite identificar a los pacientes anérgicos y su estandarización es fácil (23).

En países con un alto porcentaje de personas vacunadas el IGRA es la prueba de elección. El IGRA es más específico y evita los falsos positivos en el 90-95% de los casos (26).

3.2.3 Prueba del aliento

En los últimos años se ha desarrollado un nuevo método basado en la detección de distintos compuestos orgánicos volátiles (COV) que se crean en pacientes que sufren infecciones por los cambios que se producen en el metabolismo. En el caso de *Mycobacterium tuberculosis* produce varios compuestos y hay dos maneras para analizar las muestras: físicas y químicas.

Existen diferentes técnicas físicas que se basan en separar iones de COV en un campo eléctrico teniendo en cuenta la movilidad iónica, pero las técnicas más utilizadas son las que se mencionan a continuación.

Una de las técnicas químicas más utilizada es la tecnología de inmunosensores y la bioóptica que se basa en la detección del antígeno de la TBC. Se realiza mediante un instrumento portátil, al que se le inserta un tubo de plástico desechable que mide 3,5x10cm, después de que el paciente tosa en él. En el fondo del tubo hay un biosensor donde se encuentran los anticuerpos anti-tuberculosos que están marcados con un tinte fluorescente que mediante un láser de diodo y un tubo fotomultiplicador se muestra la cantidad de antígenos presentes. Los resultados se obtienen pasados varios minutos de forma digital y el procedimiento completo dura unos 10 minutos (27).

Otra técnica química novedosa, es la nariz electrónica, conocida también como E-nose, su función es detectar y diferenciar los diferentes COV, al igual que lo hace la nariz humana de manera conjunta con el cerebro. Este dispositivo tiene unos sensores que identifican las interacciones químicas entre los COV y la superficie del sensor, y estas interacciones se analizan mediante un programa informático que muestra los resultados. Los resultados siguen un sistema de reconocimiento de patrones identificando así diferentes enfermedades, entre ellas, la TBC. En cuanto al procedimiento de la prueba, se coloca al paciente una pinza nasal y se le comunica que tiene que mantener su respiración basal durante 5 minutos por una boquilla que va unido a la nariz electrónica. Después, los sensores se regeneran durante 10 minutos y se procede a descargar los resultados del dispositivo a un ordenador para su análisis (28).

Saktiawati AMI et al. (28), en el estudio realizado en Indonesia, donde se estudió a pacientes con sospecha de TBC, se reflejó que la sensibilidad de la prueba fue del 85% y la especificidad del 55%. Otros dispositivos tuvieron una sensibilidad de moderada a alta y una especificidad de baja a moderada.

Esta prueba tiene potencial para detectar la TBC, pero todavía queda por mejorarlo (29).

3.3 Pruebas diagnósticas de la enfermedad tuberculosa

3.3.1 Radiografía de tórax

La radiografía de tórax es una técnica sensible pero poco específica, que se utiliza como prueba complementaria para realizar el diagnóstico de la TBC que sirve para identificar lesiones tanto en pulmón como en tórax (derrames pleurales). Esto ayudará a identificar una TBC primaria o una reactivación (enfermedad secundaria) de la misma(12,20,30).

En la TBC primaria se observan: infiltrados (granulomas) en lóbulo medio e inferior. En aproximadamente dos tercios de los casos, el foco parenquimatoso se resuelve sin secuelas de imagen y en los casos restantes, persiste una cicatriz radiológica que puede calcificarse hasta en el 15% de los casos y es conocida como foco de Ghon (31).

Los descubrimientos radiológicos de la reactivación de la TBC (enfermedad secundaria), sin embargo, aparecen infiltrados multinodulares en el ápex del pulmón o por detrás de la clavícula (6).

En el caso de la TBC miliar los granulomas aparecen en los lóbulos inferiores (31).

3.3.2 Diagnóstico microbiológico de la TBC

Las pruebas microbiológicas ayudan a realizar con certeza el diagnóstico de la enfermedad tuberculosa. Estas técnicas son muy específicas, pero la sensibilidad va a depender de la calidad y el procesamiento que requiera la prueba.

3.3.2.1 Baciloscopia

La baciloscopia es una técnica para ver la presencia de bacilos que hay en una muestra de esputo y se realiza mediante una tinción ácido-alcohol resistente (BAAR), la cual, hace posible la detección de todos los géneros de *Mycobacterium tuberculosis*.

Tras identificar un paciente con sospecha de enfermedad tuberculosa, se recogerán tres muestras de esputo. En la primera atención de sospecha se recogerá la primera muestra y para recogerla se deberá explicar al paciente como realizar la expectoración para expulsar el esputo. Primero deberá realizar una inspiración y posteriormente una expectoración para exteriorizar la secreción a un envase. La segunda, se debe recoger al día siguiente de la primera, a primera hora de la mañana cuando despierte, repitiendo la misma técnica realizada en la recogida de la anterior. La tercera muestra se tomará al tercer día. Una vez que se tienen las tres muestras se mantienen en nevera, ya que no se va a realizar en ese momento la baciloscopia y se tiene que enviar al laboratorio. Todas las muestras deben ir correctamente etiquetadas con la identificación de cada paciente (32).

Una vez llegadas las muestras al laboratorio se procede a realizar su análisis. Las más utilizadas son la técnica de Ziehl-Neelsen y la fluorescente de Auramina-Rodamina. Son tinciones que se realizan en portas para posterior visualización al microscopio. De esta manera, se consigue hacer un recuento de los bacilos que aparecen en la muestra. La prueba se considerará positiva si hay al menos 3 bacilos ácido-alcohol resistentes por cada 300 campos de 100 aumentos.

Cuando se realiza no se debe hacer una única muestra, se debe repetir tras un negativo pasados tres días para cerciorarse que el paciente no está infectado. Algunos artículos refieren calificar la prueba como costosa, que carece de sensibilidad y especificidad porque en personas infectadas con VIH y en niños se elevan los falsos negativos (20,33).

Se utilizaba con frecuencia por su sencillez y su rapidez, porque los resultados estaban disponibles en menos de una hora, y por su reproductibilidad en todos los ámbitos. Su especificidad es superior al 95%, pero tiene como desventaja su elevado resultado de falsos positivos y que no ayuda a detectar resistencias farmacológicas.

Aunque, es cierto que desde que fue aprobada en la estrategia de Observación Directa del Tratamiento de corta duración en 1994 ha sido uno de los métodos preferidos para la detección (34). Actualmente, esta técnica está en desuso por los motivos mencionados anteriormente.

3.3.2.2 Cultivo

La prueba de cultivo es la prueba de referencia para la identificación de la TBC, considerada más sensible que la baciloscopia. La recogida de la muestra de esputo para su posterior cultivo es la misma que se realiza para la baciloscopia.

El esputo se puede cultivar en medio sólido o en medio líquido. En medio sólido, también conocido como medio de Löwenstein-Jensen, es el más utilizado por su bajo coste, ya que sus preparados son a base de huevo. Sin embargo, el inconveniente de este es que el tiempo que pasa hasta la obtención de los resultados es muy largo (de 2 a 8 semanas), por ello se está intentando utilizar más el medio líquido, debido a que su sensibilidad es mayor y existe la

posibilidad de automatizarlo. Aunque, la tasa de contaminación de las muestras en esta es de 8-10% frente al 3-5% en el medio sólido. Dentro de los medios de cultivo líquido se encuentran BACTEC 460TB, *Mycobacteria Growth Indicator* (MGIT) y BACTEC 9000MB System. La BACTEC 460TB, se realiza mediante lectura semiautomática de bacilos y es uno de los más antiguos. Actualmente, se utiliza más MGIT, aunque su sensibilidad es menor. Y, por último, la BACTEC 9000MB System, realiza la lectura de manera automática. La diferencia de esta última con las anteriores es que la detección, no solo se basa en detectar que durante el crecimiento bacteriano con la lámpara de Wood al consumirse el oxígeno y con el compuesto de rutenio emita fluorescencia, sino que también, se detecta la disminución de presión por el consumo de oxígeno debido al crecimiento de las bacterias y mediante colorimetría se puede valorar la producción de CO₂ del crecimiento bacteriano (20,33,35).

3.3.3 Métodos moleculares de diagnóstico de la TBC

3.3.3.1 Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)

La PCR es una técnica de laboratorio que se basa en la amplificación de secuencias de ADN que son extraídas de una muestra para su posterior análisis. Se encuentran diferentes pruebas diagnósticas de reacción en cadena de la polimerasa. La muestra se recoge como las anteriores, se recogen tres muestras del esputo y se trasladan al laboratorio. En el laboratorio se realiza un frotis del esputo para posteriormente proceder a su análisis.

- ❖ La prueba COBAS TaqMan MTB, es un ensayo de PCR en tiempo real que amplifica parte del gen de ARNr 16S con el uso de una sonda TaqMan para la detección de ADN del complejo de *Mycobacterium tuberculosis* en las muestras clínicas. Los resultados se obtienen aproximadamente en unas dos horas y media, y como resultado del ensayo se vio que la sensibilidad era mayor en muestras de frotis positivo.
- ❖ GeneXpert, es una PCR automatizada que sirve para el diagnóstico rápido de la TBC e identificación de resistencia a la RIF. Existen dos Xpert MTB/ RIF y Xpert Ultra. En comparación con técnicas tradicionales el ensayo de Xpert MTB/ RIF muestra resultados tras dos horas después de su realización y además identifica la resistencia de la micobacteria a la RIF. Esto último, es algo que hoy en día tiene gran relevancia debido a la multitud de resistencias y mutaciones que se dan y lo que eso supone para la erradicación de la TBC. Se demostró que la sensibilidad del ensayo en pacientes con frotis positivo era del 100%, aunque en pacientes con VIH positivo tiene menor sensibilidad.

La sensibilidad de Xpert Ultra fue un 17% mayor que la de Xpert MTB / RIF en personas con baciloscopia negativa y con el cultivo positivo de TBC, concretamente, un 61,3% frente a 44,5% y un 12% más alta en pacientes infectados por VIH, un 87,8% frente a 75,5%. En 2017 la OMS recomienda el cambio de Xpert a Xpert Ultra por los resultados obtenidos y se sigue buscando una prueba más completa para captar resistencia a varios fármacos (33).

A continuación, se describe las pruebas que se utilizan para la identificación genética de micobacterias:

Identificación genética de micobacterias

GenoType, es un ensayo de sonda de línea que permite la detección de resistencia a fármacos. Son tiras reactivas de nitrocelulosa que lo que contienen son regiones moleculares parciales o sondas de los genes de resistencia. Se extrae el ADN de la prueba

PCR y se añade a las tiras para detección de la especie de *Mycobacterium tuberculosis* (36).

Se encuentran diferentes pruebas para identificar las resistencias: *Mycobacterium tuberculosis* resistente a los fármacos (MTBDR) plus y GenoType MTBDRsl 2.0.

- MTBDR. Se basa en la detección simultánea de mutaciones en los genes *rpoB* y *katG* para la resistencia a la RIF y a la INH, y su uso está aprobado por la OMS. Esta, se puede utilizar en cultivos bacterianos o en muestras clínicas con frotis positivo y tarda aproximadamente cinco horas y media en realizarse. Los resultados demuestran que es altamente sensible y específica en frotis positivo, sin embargo, en muestras con frotis negativo debe mejorarse su sensibilidad.
- GenoType MTBDRsl 2.0. Se basa en la detección simultánea de mutaciones que confieren resistencia a las fluoroquinolonas (FLQ) (genes *gyrA* y *gyrB*) y a los fármacos inyectables de segunda línea (FISL) (genes *rrs* y *eis*). Esta, ha mostrado una mejora para la determinación de la resistencia molecular con una sensibilidad a las FLQ del 100% y a los FISL del 89,2%. Asimismo, se reveló una especificidad a las FLQ del 98,9% y de los FISL del 98,5%.

La OMS recomendó el uso del ensayo GenoType MTBDRsl 2.0 como prueba inicial, en lugar de las pruebas de susceptibilidad a los fármacos basadas en cultivos fenotípicos, para detectar la resistencia a FLQ y FISL en pacientes confirmados como resistentes a la RIF.

En un estudio los resultados de sensibilidad mostraron que la prueba GenoType MTBDRplus fue del 78,5% y del 91,3% mediante la secuenciación del gen de la resistencia. En cambio, la especificidad en ambos fue del 100% (33).

3.3.3.2 Loop mediated isothermal amplification (LAMP)

Loop mediated isothermal amplification (LAMP) conocida en castellano como la amplificación isotérmica mediada por bucle, se basa en realizar un aumento del ADN llevado a cabo a temperatura constante sin necesidad de un termociclador. Amplifica muy pocas copias de ADN diana con alta especificidad, eficiencia y rapidez en condiciones isotérmicas utilizando un conjunto de 4 cebadores especialmente diseñados y una de ADN polimerasa con actividad de desplazamiento de cadena. Es una máquina quien lo realiza.

Lo primero que se hace es coger el esputo e introducirlo en un tubo específico para que se produzca la lisis a una temperatura de 90°C durante 5 minutos. Una vez se realice lo anterior, se procede a enroscar el tubo para la extracción de ADN a un tubo absorbente y se agita hasta que se consigue un color blanquecino. Después, se vierte a otro tubo y se introduce otra vez en la máquina para la amplificación isotérmica durante 45 minutos a una temperatura de 67°C. Por último, para leer los resultados se introduce el tubo en la unidad de detección y se enciende la luz ultravioleta. Si se genera una luz verde el resultado será positivo (37).

Esta prueba en 2016 fue recomendada por la OMS en vez de la baciloscopia para diagnóstico de la TBC en adultos y se recomendó más que la PCR, por su velocidad, simplicidad y especificidad.

La LAMP tiene una mayor sensibilidad para las muestras con frotis positivo, un 92,1% del 100%, que para las muestras con frotis negativo que tiene un 52,1% del 90,3%. En el caso de las muestras extrapulmonares, un estudio reciente del 2018 descubrió que la LAMP tenía una sensibilidad de 95,6% en comparación con tres métodos convencionales, en los cuales, el cultivo líquido tenía un 69,6%, el cultivo sólido un 65,7% y baciloscopia un 17,4% (33).

3.3.3.3 Secuenciación del genoma completo

Mediante este método permite separar los miembros de una cadena de transmisión de cepas relacionadas, pero no pertenecientes a esta cadena, de esta manera permite determinar los casos de TBC, su distribución en el tiempo y en el espacio y puede diferenciar el caso índice de los casos secundarios en una cadena de transmisión.

En comparación con la genotificación clásica (huella de ADN IS6110 y tipificación de 24 locus unidades repetitivas intercaladas de micobacterias con número variable de repeticiones en tándem (MIRU-VNTR)) d5 de secuenciación del genoma completo permite, en general, definir con mayor precisión los grupos objetivo para realizar los exámenes sanitarios y planificar mejores estrategias de rastreo en los subgrupos que están expuestos a la transmisión de *Mycobacterium tuberculosis*. Esto sería de ayuda en grandes brotes de TBC de una misma cepa que puede producirse durante décadas en el mismo medio.

Según un estudio realizado en Alemania, los datos que se obtuvieron en él fueron los siguientes: el método de separación del genoma completo mostró una sensibilidad de 99.3%, MIRU–VNTR de un 97% al igual que IS6110 DNA; y la especificidad de las respectivas pruebas fueron 79,1%, 67,2% y 72,4% (38).

3.3.3.4 Método de aglutinación liposomal

Este método se basa en que, en presencia de antígenos tuberculosos disponibles en muestras de suero y biopsia de tejido confirmadas clínicamente, los anticuerpos hacen que partículas liposomales se aglutinen. Con esta prueba lo que se quiere evaluar es la concentración de antígeno de *Mycobacterium tuberculosis* activo o el producto de descomposición del mismo presentes en las muestras anteriormente mencionadas. La ventaja de esta reacción de aglutinación es que es muy rápida y la interpretación de los resultados es posible a los 4-5 minutos.

Tiwari D et al. (39), en un estudio publicado en 2015, se valoró que este test de anticuerpos a partir de las muestras obtenidas de diferentes grupos de pacientes tiene una gran capacidad diagnóstica en pacientes con TBC activa y extrapulmonar, mostrando una sensibilidad del 97,48% y una especificidad del 95,79%.

4. Rastreo de casos

El objetivo de la OMS es poner fin a la TBC para el año 2035. Existe la Estrategia “Fin a la TBC”, donde en la resolución de mayo del 2014 de la Asamblea Mundial de Salud expresa a los estados miembros la puesta en práctica en todos los países de la estrategia para terminar con la TBC. Para ello, la secretaría de la OMS debe facilitar su adaptación y puesta en práctica a los estados miembros.

En el núcleo de la estrategia se encuentra la estrategia de Observación Directa del Tratamiento de corta duración y cumple con cinco componentes básicos para poder lograr el fin de la TBC: compromiso político para poder tener una financiación aumentada y sostenida; detección de casos mediante pruebas microbiológicas garantizadas; tratamiento con supervisión y apoyo al paciente garantizado; sistema eficaz de suministro y gestión de medicamentos; y sistema de vigilancia y evaluación junto a una medición del impacto (40,41).

El rastreo de casos, por tanto, es uno de los cinco componentes para acabar con la TBC. Varios estudios remarcan la importancia del rastreo y seguimiento de los casos. Se concluye que la detección de casos es fundamental, ya que muchos de los contactos precisan de quimioprofilaxis. Con ella, se evita en gran parte de individuos el desarrollo de la enfermedad tuberculosa (42,43).

En 2007 en España se aprobó el Plan para la prevención y el control de la TBC. En 2007 la incidencia fue de 17,3 casos con TBC por 100.000 habitantes, en cambio en 2017 fue de 9,43. Y en cuanto a la TBC pulmonar cuando se implantó el plan fue de 12,62 casos por 100.000 habitantes y diez años después descendió a 6,78. De modo que, los resultados que se obtienen muestran una gran mejoría.

Para poder identificar todos los casos y poder realizar una vigilancia epidemiológica, se realiza una recogida de datos y análisis de los mismos de cada comunidad autónoma, al realizar la valoración de los datos se detectan las necesidades de cada una de ellas y se fijan indicadores comunes para monitorizar el progreso (44).

4.1 Plan para la prevención y control de la Tuberculosis en España

El Ministerio de Sanidad español (44) actualizó el plan para la prevención y control de la TBC en diciembre de 2019.

La TBC es una enfermedad de declaración obligatoria, por ello cuando se está en conocimiento de un caso de TBC cada comunidad autónoma debe comunicar a Salud Pública el caso y se añade al Centro Nacional de Epidemiología (CNE).

La vigilancia en España se realiza por la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE), y se sigue un protocolo junto a la notificación de casos. Los objetivos de este se basan en detectar la incidencia que hay en cada comunidad de casos de TBC, usar los recursos necesarios para su detección, controlar la transmisión de la enfermedad con una buena identificación de contactos y proporcionar tratamiento preventivo de los contactos si se valora que fuese necesario.

Una vez se identifica el caso, en España, se reconstruye la cadena de transmisión para la identificación del caso índice. Para ello, se clasifican los contactos en íntimos o convenientes, próximos habituales y contactos causales.

Los contactos íntimos o convenientes son considerados de alta prioridad y son aquellos con los que el paciente positivo convive o mantiene relaciones sexuales o ha mantenido un contacto superior a 6 horas. En este grupo también se incluyen a niños menores de 5 años e inmunodeprimidos.

Los contactos próximos habituales son aquellos de prioridad mediana como compañeros de trabajo o colegio, amigos y personas que hayan estado menos de 6 horas con el individuo positivo.

En el último grupo se encuentran los contactos causales o de baja prioridad, son aquellos que han mantenido un contacto ocasional.

Lo primero que se realiza es la investigación del círculo de prioridad alta y si se detecta que hubiera transmisión se realiza una investigación más amplia a los siguientes grupos de contacto (44,45).

Pautas de actuación

Se describen a continuación las pautas a seguir si se establece un contacto con paciente positivo teniendo en cuenta que el periodo de incubación de la infección es de 2 a 12 semanas y el periodo de infecciosidad comienza 3 meses antes del diagnóstico en los casos bacilíferos y un mes antes en personas con cultivo positivo y baciloscopia negativa.

Un caso previamente tratado no será declarado si no han pasado al menos 12 meses desde la última vez que haya sido tratado con tratamiento antituberculoso completo o con prueba de tuberculina positiva. En este caso no se le realiza el Mantoux, directamente se pasa a valorar presencia de enfermedad con la radiografía de tórax y pruebas microbiológicas.

Por otro lado, si el contacto presenta síntomas propios de la TBC se realiza en un primer momento la prueba de la tuberculina o el IGRA y se valora enfermedad (primaria o secundaria) como en el caso anterior.

Por último, los contactos asintomáticos sin antecedentes de TBC se les realiza dependiendo de la situación lo que se describe a continuación:

- ❖ Cuando se detectan contactos de prioridad alta se realiza una prueba de la tuberculina, si esta fuese positiva se hace radiografía de tórax. Se valora si la radiografía es normal y se administra tratamiento para la infección. Pacientes que hayan sido tratados de infección, se les realiza un estudio microbiológico si el resultado es positivo y tras un año presenta lesiones en la radiografía se inicia tratamiento alternativo que será considerado depende del caso.
- ❖ A la hora de tener un contacto de prioridad alta con un niño menor de 5 años de edad o VIH positivo o inmunodeprimido, aunque las pruebas del Mantoux o IGRA sean negativas siempre se aplicará tratamiento profiláctico y se repetirá una de las pruebas al de dos meses, y si este último resultado es negativo se suspende la profilaxis. En cambio, en todos los casos con cualquiera de las pruebas positivas se realiza exploración clínica y radiografía de tórax, para descartar enfermedad activa. Si se descarta enfermedad activa, se administra tratamiento de infección tuberculosa.
- ❖ Los individuos que no tengan las mismas características mencionadas en el apartado anterior con una prueba de la tuberculina negativa, se le realiza una segunda prueba a los dos meses. Si esta, es negativa se da por finalizado el seguimiento y si el resultado es positivo, una vez descartada con la radiografía de tórax la enfermedad activa, se administra tratamiento para la infección.
- ❖ Los contactos con prioridad mediana o baja, con resultado positivo en Mantoux o IGRA se administra tratamiento para la infección tuberculosa (latente o sintomática).
- ❖ Contactos con TBC multirresistentes, se utilizan fármacos de segunda línea y se valora evolución cada 6 meses (44,45).

Esta información queda descrita de manera visual en el Gráfico 2.

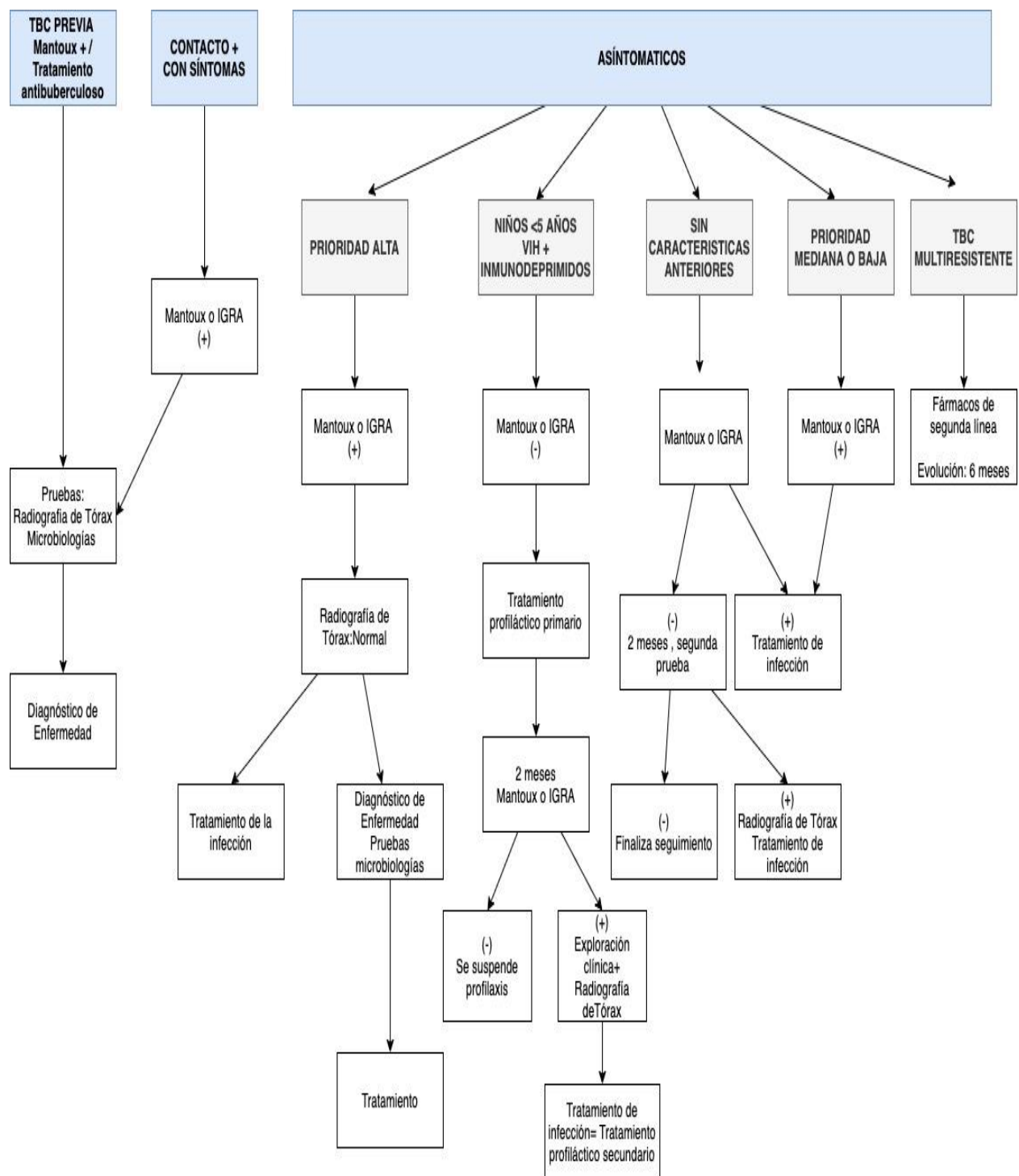


GRÁFICO 2
Rastreo de casos.
Ilustración de creación propia.

5. Formación de los profesionales

Varios estudios muestran datos sobre cómo influye la formación de los profesionales sanitarios a la hora de realizar la detección y el rastreo de casos.

Berg-Johnsen A et al. (46), en un estudio realizado en Nepal, evaluaron las relaciones entre los conocimientos y las actitudes sobre la TBC y los factores que influyen en ellos, en estudiantes de medicina y médicos residentes. En él, se demostró una falta de conocimientos sobre la TBC entre los residentes y un manejo inadecuado de la enfermedad. Los resultados estaban relacionados con el número de pacientes con TBC atendidos y las horas del plan de estudios sobre la TBC. Por lo tanto, se llegó a la conclusión que desarrollar la experiencia clínica y práctica con pacientes con TBC durante la carrera de medicina es de gran importancia.

Asimismo, Cabral VK et al. (47), en un estudio cuasi experimental realizado en Brasil durante los años 2016 y 2017, se valoró el conocimiento de los enfermeros que estaban trabajando en hospitales y centros de salud, sobre la TBC antes y después de realizar un curso online. Antes del curso se demostró que los conocimientos básicos eran escasos en lo que respecta a los datos epidemiológicos de la TBC, los conocimientos sobre la infección y la detección activa de casos. Y después de la formación, se argumentó como la adquisición de ese conocimiento influía en el comportamiento y en la práctica de los profesionales sanitarios. Por este motivo, se debe reforzar la educación sanitaria sobre todo en la enfermería porque es quien directamente está implicada en muchos de los aspectos de la TBC, tanto en la detección, como en el seguimiento del tratamiento y sobre todo en la prevención.

Y, por último, Lestari T et al. (48), en un estudio realizado en Indonesia publicado en 2019, se valoró que para poder potenciar y mantener la formación de los profesionales sanitarios se deben realizar análisis de las intervenciones que se llevan a cabo y se llegó a la conclusión de que es necesario un cambio de comportamiento en tres niveles del sistema sanitario: en los responsables políticos, en los profesionales sanitarios y en los pacientes. En él, se enfatiza la implantación de políticas para la evaluación de las intervenciones y como una continua evaluación lleva a una mejora continua de la calidad asistencial. Además, una compenetración entre el sistema sanitario y el sistema político facilita el acceso a más personas para recibir el tratamiento de elección.

6. Conclusiones

Tras la realización de la búsqueda bibliográfica y la exposición de información en los puntos anteriores, se llega a las siguientes conclusiones:

1. La TBC es más frecuente en países en vía de desarrollo, donde los recursos son más limitados. Por tanto, para la detección de la TBC se debe invertir en pruebas costo-efectivas.
2. Para la detección de la infección se utilizan diferentes métodos. Los más utilizados son la prueba de la tuberculina y el IGRA. Ambas tienen una alta especificidad, pero el IGRA se caracteriza por su bajo porcentaje de falsos positivos.
3. La radiografía de tórax es la prueba más utilizada para descartar la enfermedad activa.
4. Para la confirmación del diagnóstico de enfermedad se encuentran métodos microbiológicos y moleculares. El método de referencia es el cultivo. Actualmente, el método LAMP, la PCR y el método de aglutinación liposomal son más sensibles que el cultivo y los resultados se obtienen más rápidamente.
5. Hoy por hoy, se ha demostrado que los diagnósticos de tuberculosis moleculares reducen el tiempo de respuesta, pero el inconveniente de estos es que son costosos y en países de bajos recursos no es tan sencilla su implementación.
6. Las estrategias propuestas por la OMS y el Plan para la prevención y control de TBC en España funcionan para la reducción de la incidencia de esta. Se refleja como mediante el rastreo de casos en 10 años hay un descenso importante del número de pacientes con TBC.
7. Una adecuada formación de los profesionales se relaciona con mayores resultados en la detección y en el desarrollo de una adecuada práctica clínica, aunque la bibliografía es escasa.

7. Bibliografía

1. Ramos EP, Rodríguez LYR, Loyola MP. La Tuberculosis a través de la Historia: un enemigo de la humanidad. Rev Habanera Cienc Médicas [Internet]. 25 de junio de 2018 [citado 26 de enero de 2021];17(3):353-63. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/2058>
2. Fr EL, Guzmán ME, Peregrino RG. Tuberculosis, la Peste Blanca: historia, literatura, arte y epidemiología [Internet]. Pemex.com. [citado el 26 de enero de 2021]. Disponible en: https://www.pemex.com/servicios/salud/TuSalud/BoletinSalud/Documents/Revista%204/7.-PREV.MEDICA_tuberculosis.pdf
3. Arias Deroncerés IJ, Puente Saní V, Lamotte Castillo JA, Ojeda Sánchez L. Tuberculosis vertebral (mal de Pott) e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. MEDISAN [Internet]. diciembre de 2011 [citado 26 de enero de 2021];15(12):1791-7. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1029-30192011001200014&lng=es&nrm=iso&tlng=es
4. Tuberculosis [Internet]. Who.int. 2021 [citado 26 de enero de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>
5. SEPAR NP El actual descenso de casos no permitirá alcanzar el objetivo de tuberculosis cero en 2030.pdf [Internet]. [citado 26 de enero de 2021]. Disponible en: <https://separ.es/sites/default/files/SEPAR%20NP%20El%20actual%20descenso%20de%20casos%20no%20permitir%C3%A1%20alcanzar%20el%20objetivo%20de%20tuberculosis%20cero%20en%202030.pdf>
6. Tuberculosis (TBC) - Enfermedades infecciosas [Internet]. Manual MSD versión para profesionales. [citado 26 de enero de 2021]. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es-es/professional/enfermedades-infecciosas/micobacterias/tuberculosis-tbc>
7. Bonachera JC, Rosique MSB, Gallardo JFM. Tuberculosis. Diagnóstico y tratamiento. [Internet]. Neumosur.net. [citado el 26 de enero de 2021]. Disponible en: <https://www.neumosur.net/files/EB04-46%20TBC%20dco%20y%20tto.pdf>
8. Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, Barry PM, Brozek JL, Cattamanchi A, et al. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. Clin Infect Dis [Internet]. 1 de octubre de 2016 [citado 26 de enero de 2021];63(7):e147-95. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/cid/ciw376>
9. Domínguez Del Valle FJ, Fernández B, Pérez de las Casas M, Marín B, Bermejo C. Clínica y radiología de la tuberculosis torácica. An Sist Sanit Navar [Internet]. 2007 [citado 6 de febrero de 2021];30:33-48. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1137-66272007000400004&lng=es&nrm=iso&tlng=es
10. Tuberculosis [Internet]. Who.int. [citado 28 de enero de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/westernpacific/health-topics/tuberculosis>
11. Águila Rodríguez N, Delgado Acosta H, Rodríguez Buergo D, Rodríguez Fernández L, Gutiérrez Castro R, Bravo Polanco E. Caracterización clínico-epidemiológica de pacientes con tuberculosis en el municipio Cumanayagua. Provincia Cienfuegos. 2007-2017. MediSur [Internet]. octubre de 2018 [citado 6 de febrero de 2021];16(5):647-54. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1727-

12. González-Martín J, García-García JM, Anibarro L, Vidal R, Esteban J, Blanquer R, et al. Documento de consenso sobre diagnóstico, tratamiento y prevención de la tuberculosis. Arch Bronconeumol [Internet]. 1 de mayo de 2010 [citado 8 de febrero de 2021];46(5):255-74. Disponible en: <http://www.archbronconeumol.org/es-documento-consenso-sobre-diagnostico-tratamiento-articulo-S0300289610000785>
13. Golpe Gómez AL, Lado Lado FL, Ortiz de Barrón AC, Ferreiro Regueiro MJ. Clínica de la tuberculosis. Med Integral [Internet]. 1 de marzo de 2002 [citado 8 de febrero de 2021];39(5):181-91. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-medicina-integral-63-articulo-clinica-tuberculosis-13029944>
14. Harries AD, Maher D, Nunn P. An approach to the problems of diagnosing and treating adult smear-negative pulmonary tuberculosis in high-HIV-prevalence settings in sub-Saharan Africa. Bull World Health Organ [Internet]. 1998 [citado 13 de febrero de 2021];76(6):651-62. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2312485/>
15. Monteagudo Sáez I, del Castillo Montalvo MR, Caro Fernández N, González-Montagut Gómez C, Cebrián Méndez L, López Longo FJ, et al. Tuberculosis con prueba cutánea de tuberculina negativa en un paciente con artritis reumatoide. Rev Esp Reumatol [Internet]. 1 de marzo de 2003 [citado 8 de febrero de 2021];30(3):131-4. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-revista-espanola-reumatologia-29-articulo-tuberculosis-con-prueba-cutanea-tuberculina-13045265>
16. Quintero Salcedo S, Reyes Castillo A, Blanco Zambrano GL, Marrero Rodríguez H, Quintero García JÁ. Caracterización clínicoepidemiológica de pacientes con tuberculosis diagnosticada en el Hospital Provincial «Celia Sánchez Manduley». MEDISAN [Internet]. junio de 2014 [citado 8 de febrero de 2021];18(6):799-805. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1029-30192014000600008&lng=es&nrm=iso&tling=es
17. Cabarcos Ortiz de Barrón A, Lado Lado FL, Pestoni Porvén C, Lorenzo Zúñiga V. Utilidad de los tests cutáneos (mantoux y prueba de hipersensibilidad retardada) en la infección por el VIH. An Med Interna [Internet]. diciembre de 2001 [citado 7 de marzo de 2021];18(12). Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-71992001001200008&lng=en&nrm=iso&tling=en
18. FICHA TECNICA TUBERCULINA PPD EVANS 2 UT/0,1 ml SOLUCION INYECTABLE. [Internet]. [citado 6 de abril de 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/58281/FT_58281.html
19. Mellado MJ, Cilleruelo MJ. Prueba de la Tuberculina: técnica, indicaciones e interpretación. An Pediatr Contin [Internet]. 2007 [citado 13 de febrero de 2021]; 5(5):294-7. Disponible en: <https://es.scribd.com/document/488906262/S1696281807741501-pdf>
20. Ruiz-Manzano J, Blanquer R, Luis Calpe J, Caminero JA, Caylà J, Domínguez JA, et al. Diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis. Arch Bronconeumol [Internet]. 2008 [citado 10 de febrero de 2021]; 44(10):551-66. Disponible en: <https://www.archbronconeumol.org/es-pdf-S0300289608758976>
21. Khan A, Rebhan A, Seminara D, Szerszen A. Enduring Challenge of Latent Tuberculosis in Older Nursing Home Residents: A Brief Review. J Clin Med Res [Internet]. junio de 2019 [citado 11 de febrero de 2021];11(6):385-90. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6522238/>
22. Detección de interferón gamma (Quantiferón) para el diagnóstico de tuberculosis

latente, sangre total - Catálogo - Centro de Diagnóstico Biomédico [Internet]. [citado 13 de abril de 2021]. Disponible en: <http://cdb.hospitalclinic.org/catalogo-cdb/246874238/deteccion-de-interferon-gamma-quantiferon-para-el-diagnostico-de-tuberculosis-latente-sangre-total>

23. Gil J. ELISPOT para la detección de citocinas y ensayo FluoroSpot. British Society for Immunology [Internet]. 2021 [citado 12 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://www.immunology.org/es/public-information/bitesized-immunology/experimental-techniques/elispot-para-la-deteccion-de#:~:text=El%20ELISPOT%20para%20la%20deteccion,contar%20c%3%A9lulas%20secratorias%20de%20citocinas>.

24. Cascante JA, Pascal I, Eguía VM, Hueto J. Diagnóstico de la infección tuberculosa. An Sist Sanit Navar [Internet]. 2007 [citado 8 de marzo de 2021];30:49-65. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1137-66272007000400005&lng=es&nrm=iso&tlng=es

25. Lee JY. Comparison of two commercial interferon- assays for diagnosing Mycobacterium tuberculosis infection. Eur Respir J [Internet]. 1 de julio de 2006 [citado 12 de febrero de 2021];28(1):24-30. Disponible en: <http://erj.ersjournals.com/cgi/doi/10.1183/09031936.06.00016906>

26. Tasaka M, Shimamura T, Iwata M, Toyozawa T, Ota M. A tuberculosis contact investigation involving a large number of contacts tested with interferon-gamma release assay at a nursing school: Kanagawa, Japan, 2012. West Pac Surveill Response J WPSAR [Internet]. 6 de agosto de 2018 [citado 12 de febrero de 2021];9(3):4-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6194223/>

27. McNerney R, Wondafrash BA, Amena K, Tesfaye A, McCash EM, Murray NJ. Field test of a novel detection device for Mycobacterium tuberculosis antigen in cough. BMC Infect Dis [Internet]. 8 de junio de 2010 [citado 6 de marzo de 2021];10(1):161. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/1471-2334-10-161>

28. Saktiawati AMI, Stienstra Y, Subronto YW, Rintiswati N, Sumardi, Gerritsen J-W, et al. Sensitivity and specificity of an electronic nose in diagnosing pulmonary tuberculosis among patients with suspected tuberculosis. PLOS ONE [Internet]. 13 de junio de 2019 [citado 6 de marzo de 2021];14(6):e0217963. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0217963>

29. Saktiawati AMI, Putera DD, Setyawan A, Mahendradhata Y, van der Werf TS. Diagnosis of tuberculosis through breath test: A systematic review. EBioMedicine [Internet]. 8 de agosto de 2019 [citado 14 de febrero de 2021];46:202-14. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6712009/>

30. Raviglione MC. Tuberculosis. En: Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J, editores. Harrison Principios de Medicina Interna, 20e [Internet]. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2018 [citado 14 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://accessmedicina-mhmedical-com.unican.idm.oclc.org/content.aspx?bookid=2461§ionid=209899489>

31. Restrepo CS, Katre R, Mumbower A. Imaging Manifestations of Thoracic Tuberculosis. Radiol Clin North Am [Internet]. mayo de 2016 [citado 13 de febrero de 2021];54(3):453-73. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0033838915002419>

32. Latini S, Delfina M, Barrera L. Manual Para El Diagnostico Bacteriológico De LA Tuberculosis: Normas Y Guía Técnica. Washington D.C., DC, Estados Unidos de América: Pan American Health Organization [Internet]. 2008 [citado 9 de marzo de 2021]. Disponible en:

<https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/782/9789275330135.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

33. Eddabra R, Ait Benhassou H. Rapid molecular assays for detection of tuberculosis. *Pneumonia* [Internet]. 25 de mayo de 2018 [citado 14 de febrero de 2021];10(1):4. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s41479-018-0049-2>
34. Mohammed H, Oljira L, Roba KT, Ngadaya E, Ajeme T, Haile T, et al. Burden of tuberculosis and challenges related to screening and diagnosis in Ethiopia. *J Clin Tuberc Mycobact Dis*. mayo de 2020;19:100158.
35. Pérez de Molino LM, Tuñez Bastida V, García Ramos MR, Lado Lado FL. Diagnóstico microbiológico de la tuberculosis. *Med Integral* [Internet]. 2002 [citado 25 de febrero de 2021]; 9(5):207-15. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-integral-63-pdf-13029946>
36. Arias M F, Herrera M T. Nuevos métodos para el diagnóstico de la tuberculosis. *Rev Chil Enfermedades Respir* [Internet]. diciembre de 2016 [citado 18 de marzo de 2021];32(4):254-9. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-73482016000400007&lng=en&nrm=iso&tlng=en
37. Ki-moon B. TB-LAMP Es hora de un cambio. Detección precisa y sencilla de la tuberculosis. *Human.de.* [Internet]. 2019 [citado 18 de marzo 2021]. Disponible en : https://www.human.de/fileadmin/content/flyer/es/981014_TB-LAMP_Es_hora_de_un_cambio_ES.pdf
38. Diel R, Kohl TA, Maurer FP, Merker M, Meywald Walter K, Hannemann J, et al. Accuracy of whole-genome sequencing to determine recent tuberculosis transmission: an 11-year population-based study in Hamburg, Germany. *Eur Respir J* [Internet]. 28 de noviembre de 2019 [citado 25 de febrero de 2021];54(5). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6881715/>
39. Fast and efficient detection of tuberculosis antigens using liposome encapsulated secretory proteins of *Mycobacterium tuberculosis* | Lector mejorado de Elsevier [Internet]. [citado 24 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1684118215007690?token=E2AFF9C534C55D1876E4404FC250D1E6C1BF7A042BF80C583CBC5371320BF641771A37FC50120BB1EAF71A23E725D060>
40. OMS | Estrategia de la OMS para poner fin a la tuberculosis de aquí a 2035 [Internet]. WHO. World Health Organization; [citado 16 de marzo de 2021]. Disponible en: <http://www.who.int/tb/strategy/es/>
41. OMS | Proseguir la expansión y mejora de un DOTS de calidad [Internet]. WHO. World Health Organization; [citado 16 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/tb/dots/es/>
42. Toledano Sierra P, Muñoz Platón E, Velasco Rodríguez M, Perea Rafael R, Orueta Sánchez R. Resultados de un estudio de Contactos de pacientes con Tuberculosis en la provincia de Toledo. *Rev Clínica Med Fam* [Internet]. febrero de 2011 [citado 16 de marzo de 2021];4(1):5-10. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1699-695X2011000100002&lng=es&nrm=iso&tlng=es
43. Teruel F, Castilla J, Hueto J. Abordaje de la tuberculosis en Atención Primaria. Estudio de contactos. *An Sist Sanit Navar* [Internet]. 2007 [citado 16 de marzo de 2021];30. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272007000400007&lng=en&nrm=iso&tlng=en

44. Resumen_PlanTB2019.pdf [Internet]. [citado 14 de marzo de 2021]. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/PlanTuberculosis/docs/Resumen_PlanTB2019.pdf
45. Cano Portero R, Sierra Moros MJ, Tello Anchuela O, et al. Protocolos de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. [Internet]. Madrid: Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica; 2013. Disponible en: <http://gesdoc.isciii.es/gesdoccontroller?action=download&id=08/07/2015-28724e36ba>
46. Berg-Johnsen A, Hådem SO, Tamrakar D, Harstad I. A questionnaire of knowledge, attitude and practices on tuberculosis among medical interns in Nepal. *J Clin Tuberc Mycobact Dis* [Internet]. 8 de julio de 2020 [citado 12 de marzo de 2021];20. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7358262/>
47. Cabral VK, Valentini DF, Rocha MVV, de Almeida CPB, Cazella SC, Silva DR. Distance Learning Course for Healthcare Professionals: Continuing Education in Tuberculosis. *Telemed J E Health* [Internet]. 1 de diciembre de 2017 [citado 12 de marzo de 2021];23(12):996-1001. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6436025/>
48. Lestari T, Graham S, van den Boogard C, Triasih R, Poespoprodjo JR, Ubra RR, et al. Bridging the knowledge-practice gap in tuberculosis contact management in a high-burden setting: a mixed-methods protocol for a multicenter health system strengthening study. *Implement Sci* [Internet]. diciembre de 2019 [citado 12 de marzo de 2021];14(1):31. Disponible en: <https://implementationscience.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13012-019-0870-x>